Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Klaus

ERFAHRUNGEN MIT FLUORESCEINDILAURAT ALS ORALEM PANKREASFUNKTIONSTEST

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

PAUL KLIMKEIT
aus Kahlau

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Klaus

ERFAHRUNGEN MIT FLUORESCEINDILAURAT ALS ORALEM PANKREASFUNKTIONSTEST

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

PAUL KLIMKEIT

aus Kahlau

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am: 22. Aug. 1975

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Correferent: Prof.Dr.rer.nat.Dr.med.J.G.Meyer-Bertenrath

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik und untersuchte Personen	5
Ergebnisse	9
Diskussion	11
Tabelle und Abbildungen	17
Zusammenfassung	27
Literatur	29

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0066

Einleitung

Seit der Erkenntnis der zum Diabetes führenden Mangelfunktion des Pankreas zu Beginn der Zwanziger Jahre unseres Jahrhunderts wandte sich die Funktionsdiagnostik dem inkretorischen Teil der Drüse zu.

Die Aufklärung der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse begann eigentlich schon nach der Entdeckung des Pankreasganges durch Georg WIRSUNG 1642.

Aber auch hier wurden erst Anfang dieses Jahrhunderts mit Hilfe der analytischen Chemie deutliche Einblicke in den Wirkungsmechanismus der ekbolischen Tätigkeit des Pankreas und seiner Produkte gewonnen. Der diesen Aufgaben zugehörige Organteil ist das aus zwei Strukturelementen bestehende exokrine Pankreas, mit den als Fortsetzung der Gangepithelien aufzufassenden zentroacinären Zellen und den die Drüsenendstücke auskleidenden Acinuszellen.

Erstere, mit einem mittelständigen Kern, sind die typischen Zellformen der in das Endstück einmündenden Schaltstücke, während die das Parenchym bildende Acinuszelle den Zellkern basisnahe erscheinen läßt. Der Austausch von Aminosäuren zwischen Kapillaren und Acinuszelle findet durch fünf Grenzschichten hindurch statt:

1. Kapillarendothel
2. Basalsubstanz der Kapillaren
3. Interstitium
4. Basalsubstanz des Acinus
5. Acinusplasmamembran.

Die Proteine gelangen über das endoplasmatische Reticulum und die dort angelagerten Ribosomen zur Synthese. Im Bedarfsfalle geraten die Enzyme durch Bildung von Zymogengranula und deren Extrusion ins freie Drüsenlumen.

Dagegen sichern die endothelähnlichen Schaltstückzellen im Isthmus der Speichelgänge die hydrokinetische Pankreasfunktion, die Bicarbonatsekretion, den Ionentransport - und somit die Bindung der vom Magen ins Duodenum eintretende Chymussalzsäure zu Alkalichlorid. Die dabei entstehende Alkalescenz fördert die Wirkung der Pankreasfermente.

Die Gesamtmenge der Bauchspeicheldrüsensekretion, deren wichtigste Enzyme Peptidasen, Glukosidasen, Nukleasen und Esterasen sind, wird je Tag mit 1000 ml angegeben. Diese werden größtenteils durch aktive Arbeitsleistung des Organparenchyms synthetisiert, wobei der Metabolismus der Zellen durch pathologisches Geschehen am Ort leicht gestört werden kann.

Ein Nachweis der ekoolischen Dysfunktion des Organes ist also über eine sichtbare Darstellung seiner Leistungsänderung bzw. -minderung zu erreichen, die sich proportional zur Intensität der Erkrankung verhalten müßte.

Die Schwierigkeiten in der Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion liegen an den physiologisch-anatomisch bedingten Rückkopplungsverhältnissen zwischen Duodenal-, Gallen- und Pankreassekretion. Außerdem erschwert die anatomische Lage des Organes die Diagnose und Differentialdiagnose von Pankreopathien.

An physikalischen Untersuchungen werden heute in der Pankreasdiagnostik neben konventionellen Röntgenmethoden, Röntgenkontrastdarstellungen und die Scintigraphie verwendet.

An chemischen Untersuchungsmöglichkeiten hat sich die direkte Pankreasfunktionsprüfung mit Hilfe der doppelläufigen Duodenalsonde bewahrt, die in differenzierter

Form nach Dreiling über Enzymaktivitäten und damit über die sie einschränkenden Parenchymveränderungen Auskunft gibt.

Auch durch Stuhlenzymbestimmungen können Rückschlüsse auf die Aktivität der Bauchspeicheldrüse gezogen werden. Benutzt werden insbesondere Messungen der Trypsin- und Chymotrypsin-Konzentration.

Als Globaltest hat sich auch die Messung der Stuhlfettausscheidung über drei Tage bewährt. Hierbei ist es jedoch schwierig, zwischen Malabsorption und Maldigestion zu unterscheiden.

Die also immer noch außerordentlichen Schwierigkeiten in der Diagnostik der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse bzw. die Anwendung von technisch sehr aufwendigen Methoden haben MEYER-BERTENRATH und KAFFARNIK (2, 3) veranlaßt, nach einem einfachen und den Patienten wenig belastenden Testverfahren zu suchen. Dabei stellte sich heraus, daß Fettsäureester des in der Humanmedizin seit langem verwendeten Fluoresceins als Testsubstanzen geeignet waren (5, 6, 7, 9, 10).

Da insbesondere die Ester mit langkettigen Fettsäuren schwer wasserlöslich sind, können sie von der Darmschleimhaut nicht aufgenommen werden. Erst nach der enzymatischen Hydrolyse der Esterverbindungen wird das freigesetzte Fluorescein resorbiert und relativ rasch über die Nieren ausgeschieden. Es wurde gefunden, daß die in einem Sammelurin gemessene Farbstoffmenge der Esteraktivität des Pankreassekrets direkt proportional ist.

Im Vergleich verschiedener Homologen ergab sich, daß der optimale Nutzungsgrad für eine Bestimmung von

Esterasen des Pankreas bei einer C_{12}-Fettsäureverbindung des Fluoresceins liegt, dem Fluoresceindilaurinsäureester.

Im Folgenden werden die im Laufe von mehreren Jahren gewonnenen Untersuchungsergebnisse aufgeschlüsselt.

Methodik und untersuchte Personen

Um individuelle Imponderabilien auszuschließen, war nach einer Reihe verlässlicher Parameter zu suchen, die in Versuchen an Probanden mit unverestertem Fluorescein gewonnen wurden.

Unverestertes Fluorescein wird resorbiert, und relativ rasch über die Nieren ausgeschieden und damit als individueller Sollwert registriert.

Die jeweilige Resorption und Ausscheidung einer bestimmten Menge des aufgenommenen Fluorescein-Dinatriums wurde zunächst im primären Test festgelegt und als individueller Sollwert registriert, und zwar im 10- und 24-Std.-Harn unter Beachtung der notwendigen Flüssigkeitszufuhr. Die Ausscheidungsmenge des Harns sollte zur Vermeidung unvollständiger Farbstoffausscheidung nicht unter 600 ml liegen.

Im Hauptversuch kann man die Fluoresceinausscheidung nach oraler Gabe des Fluoresceindilaurinsäureesters mit einer äquimolaren Menge des chemisch gebundenen, dann völlig farblosen Farbstoffes prüfen (3, 4). Dieser ist kaum wasserlöslich und daher gegenüber den Einflüssen des Magen-Darm-Traktes stabil, solange bei Nahrungskarenz eine Stimulierung der zu überprüfenden Enzyme vermieden wird.

Es bedarf einer Stimulierung der Fermentausschüttung im Pankreas in Form eines Probefrühstücks. Während der hierdurch hervorgerufenen Sekretionsphase kommt es zu einer Freisetzung des wasserlöslichen Fluoresceins. Dieses wird entsprechend seinem individuellen Resorptionsquotienten im Harn ausgeschieden und gemessen.

Durchführung des Tests

Dem nüchternen Probanden wird ein Probefrühstück verabreicht, bestehend aus einem Brötchen oder 50 g Weißbrot mit 20 g Butter und einer Tasse Tee oder Kaffee. Während des Frühstücks muß die jeweilige Testkapsel zusammen mit Speisebrei eingenommen werden.

Als Testsubstanz wird Fluoresceindilaurat (0,5 mMol = 344 mg) in magenlöslicher Verkapselung angewendet. Zur Ermittlung des Sollwertes, die am besten am nächsten oder übernächsten Tag durchgeführt wird, erhält der Patient 0,5 mMol (118 mg) unverestertes Fluorescein in Form des Dinatriumsalzes. Innerhalb der nächsten 3 Stunden darf der Patient weder essen noch trinken. Nach deren Ablauf müssen 750 - 1000 ml Tee oder andere Flüssigkeit getrunken werden, um die Diurese anzuregen. Die Harnvolumina sollten in beiden Fällen über 600 ml liegen, um Farbstoffretentionsfehler zu vermeiden. Nach 3 Stunden kann die sonst übliche tägliche Nahrung eingenommen werden, nicht jedoch Medikamente, die den exogenen Teil des Pankreas beeinflussen (4, 12). Nach wie vor ist jedoch eine reichliche Flüssigkeitszufuhr notwendig.

Von Versuchsbeginn an muß der Urin über 24 Stunden gesammelt werden, wobei zur Beurteilung des Verlaufs der Ausscheidung in zwei Portionen (0 - 10 und 11 - 24 Stunden) gesammelt wurde.

Das Urinvolumen wird bestimmt, eine Probe von 0,5 ml mit 4,5 ml 0,1 NaOH versetzt zur Hydrolyse des zum Teil als Fluoresceindiglukonurid ausgeschiedenen Farbstoffes 10 min. auf etwa 70° C erwärmt. Eine nicht klare Lösung muß anschließend zentrifugiert werden. Der Überstand wird bei 492 nm gegen Wasser photometriert. Die Ausscheidung

erfolgt nach der Beziehung Ausscheidung % =

$$\frac{E\ 492 \times \text{Urinvolumen}}{35}$$

Darin sind die 1:10-Verdünnung, die Dosis von 0,5 mMol und der molare Extinktionskoeffizient des Fluoresceins (70×10^6 cm^2 Mol) berücksichtigt. Die bei dieser Berechnungsart erhaltene Ausscheidung in absoluten Prozenten wird in Relativprozenten Esterspaltung umgeformt, indem die mit unverestertem Fluorescein ermittelte Ausscheidung als Sollwert angesehen und gleich 100 % gesetzt wird. Erreicht der Patient nach Applikation der Esterkapsel den gleichen Wert, so haben die Pankreasesterasen die Testsubstanz vollständig hydrolysiert.

Das Testprinzip veranschaulicht Abb. 1.

Statistik

Neben der Streuung der Einzelwerte wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Beim Vergleich zweier Stichproben liegt Signifikanz vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit alpha $\leq$ 5 % ist. Zusätzlich wurden Korrelationsrechnungen vorgenommen.

Untersuchte Personen

Untersucht wurde ein Normalkollektiv, das aus insgesamt 210 pankreasgesunden Personen bestand (Gruppe 1). Zum Vergleich untersuchten wir Patienten mit chirurgisch oder autoptisch gesicherten Pankreascarcinomen

(Gruppe 2) sowie mit gesicherten Pankreasinsuffizienzen anderer Atiologie (Gruppe 3), z. B. kalzifizierende Pankreatitiden, chronische, nicht kalzifizierende Pankreatitiden, Pankreasfibrosen und Zirrhosen sowie Zustand nach Pankreasresektion. Die Pankreopathien wurden durch die in der Einleitung genannten speziellen Testmethoden gesichert. Kranke mit möglichen, auf Grund der Anamnese und der Symptomatik sogar wahrscheinlichen Pankreasinsuffizienzen, die jedoch nicht mit den vorerwähnten Untersuchungen abgesichert wurden, sind als Gruppe 4 zusammengefaßt.

Ergebnisse

Tab. 1 läßt die Gliederung des Krankengutes und des Kontrollkollektivs erkennen. Aus der Tabelle gehen gleichzeitig die Ergebnisse hervor.

Abb. 2 zeigt in graphischer Darstellung die absolute Ausscheidung des unveresterten und veresterten Fluoresceins, Abb. 3 die relative Fluoresceinausscheidung. Abb. 4 läßt die Korrelation der Fluorescein-Natrium-Ausscheidung zwischen 0 - 10 und 0 - 24 Stunden, Abb. 5 die Korrelation der absoluten Fluoresceinausscheidung nach Spaltung des Fluoresceindilaurats und Abb. 6 die Korrelation der "relativen" Esterspaltung zwischen den gleichen Zeiträumen erkennen. Die Korrelationen zwischen den entsprechenden 0 - 10 und 11 - 24 Stunden-Ausscheidungen zeigen die Abb. 7 - 9.

Nach reiner Fluoresceingabe zeigte ein Kontrollkollektiv von insgesamt 210 gesunden Probanden nach 10 Stunden eine Ausscheidung von 30,8 % Farbstoff. Bei 57 gesunden Probanden konnte nach 24 Stunden eine Farbstoffausscheidung von 30,7 % festgestellt werden.

Nach Gabe des Fluoresceindilaurats (C_{12}-Ester des Fluoresceins) und Probefrühstück betrug die Farbstoffausscheidung bei 197 Gesunden nach 10 Stunden 18,2 %, bei 61 Gesunden nach 24 Stunden 20,7 %.

Die relative Esterspaltung betrug bei Gesunden im Vergleich zum individuellen Sollwert nach 10 Stunden 66,6 %, nach 24 Stunden 71,4 %.

Bei 6 Patienten mit Pankreas-Ca lag der 10-Stunden-Wert nach reiner Fluorescein- bei 57,2 %, nach Esteraufnahme bei 5,1 %, die relative Esterspaltung errechnete sich mit 9,8 %.

Chronische Pankreopathien zeigten bei 24 Patienten nach Gabe reinen Fluoresceins einen 10-Stunden-Wert von 36,0 %, der 24-Stunden-Wert betrug bei 7 Patienten 47,9 %. Nach Esteraufnahme waren die 10-Stunden-Werte 4,4 %, der 24-Stunden-Wert 7,5 %.

Die relative Esterspaltung ergab demnach jeweils 13,5 % (10 Stunden) und 21,2 % (24 Stunden).

Mögliche bzw. wahrscheinliche Pankreopathien zeigten in 54 Fällen bei Aufnahme reinen Fluoresceins eine Ausscheidung von 35,5 % nach 10 Stunden. Der 24-Stunden-Wert lag für 18 Patienten bei 37,2 %.
C_{12}-Estergabe erbrachte in 49 Fällen 5,1 % Fluoresceinausscheidung nach 10 Stunden, dieselbe betrug nach 24 Stunden in 17 Fällen 7,7 %.

Die relative Esterspaltung wurde mit jeweils 16,3 % (10-Stunden-Wert) und 19,9 % (24-Stunden-Wert) errechnet.

Die α-Werte der Fluoresceinausscheidung nach Esterspaltung in den einzelnen Krankheitsgruppen sind gegenüber dem Kontrollkollektiv hochsignifikant verändert.

Die Korrelation der Fluoresceinausscheidung zwischen 0 - 10 und 0 - 24 Stunden zeigt beim unveresterten Fluorescein einen Korrelationskoeffizienten von R = 0,956 (Abb. 4), beim Fluoresceindilaurinsäureester einen Korrelationskoeffizienten von R = 0,921 (Abb. 5), bei der relativen Esterspaltung einen Korrelationskoeffizienten von R = 0,856 (Abb. 6).

Zwischen den entsprechenden 0 - 10 und 11 - 24 Stunden-Werten der Fluoresceinausscheidung bestehen nirgendwo Korrelationen (Abb. 7 - 9).

Diskussion

Um einen deutlichen Einblick in den Wirkungsmechanismus eines Organs - auch unter pathologischen Bedingungen - zu bekommen, sind Untersuchungen notwendig über Prozesse, die innerhalb des Organparenchyms vor sich gehen. Diese sind dann in standig reproduzierbarer Anordnung für einen Test herauszuarbeiten. Organerkrankungen, die eine Funktionseinschränkung zur Folge haben, müssen entsprechend feststell- und meßbar sein.

Die Differentialdiagnose von Pankreaserkrankungen wird durch die topographische Lage der Bauchspeicheldrüse und durch die Lage zu anderen Organen, die zum Teil Verdauungsfunktion haben, erschwert.

Die klinische Diagnostik der Pankreaserkrankungen erstreckt sich, wie anfangs betont, auf Rontgenverfahren sehr differenzierter Art, die Pankreasszintigraphie, Pankreasbiopsie und endlich auf seine Funktionsdiagnostik.

1. Kohlenhydrat-Fettbelastungstests
2. Fraktionierte Duodenalsondenuntersuchungen
3. Stuhlenzymbestimmungen

Bei ersterer zeigt sich unabhängig von der Pankreasfunktion schon bei der Bestimmung der Normalwerte durch die unterschiedliche Resorptionsrate eine große Störanfälligkeit der Methode (13).

Der fraktionierten Duodenaluntersuchung stellen sich erhebliche technische Schwierigkeiten der Durchführung entgegen, die diese Methode für die Routinepraxis als nur bedingt brauchbar erscheinen lassen.

Auch für die Enzymbestimmung des Stuhles werden eine Reihe von Fehlern angeführt, wie etwa hochgradige Veränderungen der Darmpassagezeiten, die nur eine unzureichende Diagnostik zulassen (14).

Dagegen ist der Nachweis der entsprechenden enzymatischen Aktivitäten des Pankreas mit Hilfe des Fluoresceindilaurinsäureester-Tests auch in einem mittleren oder kleineren Labor durchzuführen.

Zur theoretischen Grundlage des Testverfahrens sei dargelegt, daß die Enzyme des Pankreassekrets, die das Fluorescein-Dilaurat verseifen, als Aryl-Esterasen klassifiziert werden konnten (1, 5, 8, 11). Sie hydrolysieren im Gegensatz zur Lipase keine Triglyceride. Andererseits werden die hier genutzten synthetischen Substrate nicht von humaner Pankreaslipase, wohl aber von Pilzlipase umgesetzt (5, 8, 9, 12). Der übrige Gastrointestinaltrakt des Menschen ist offensichtlich frei von weiteren Esterasen mit hydrolytischer Aktivität gegenüber Fluorescein-Dilaurat. Dieses folgt sowohl aus der Tatsache, daß die oral verabreichte Testsubstanz im Nüchternversuch, also bei unterbliebener Pankreasstimulation, durch das Probefrühstück zu 94 % in unveränderter Form in den Faeces (3) nicht aber als Fluorescein im Urin nachgewiesen werden konnte (5), als auch aus den Ergebnissen bei schweren Pankreasinsuffizienzen, bei denen trotz der Stimulation des Pankreas keine oder nur eine minimale Farbstoffausscheidung erfolgte.

Die Pankreasesterasen, die erst nach Stimulation des Organes durch ein Probefrühstück den Fluoresceinester spalten und den Farbstoff nierengängig machen, sind keine Lipasen.

Ihre Molekulargewichte liegen bei 200 000 und bei 100 000 sowie bei 35 000 - während die Humanlipasen bei 60 000 gemessen wurden.

Der Wert der Spezifität der Fluoresceinproben wird durch neuere säulenchromatographische Auftrennung der

Enzymaktivitäten in Mono- und Diesterasen - entgegen dem bisherigen Postulat einer Humanlipase - nicht gemindert.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Pankreasspezifität des Testverfahrens als gesichert angesehen werden darf.

Das geht auch aus den hier mitgeteilten Ergebnissen hervor:

Die Untersuchungen mit dem Dilaurinsäureester des Fluoresceins bezogen sich auf 210 gesunde Personen und ein differenziert ausgesuchtes Kollektiv von insgesamt 84 Patienten mit einer klinisch gesicherten Diagnose oder Verdachts auf eine bestehende Insuffizienz des exokrinen Pankreas.

Gegenüber den erkrankten Patienten zeigen die getesteten Gesunden bei einer prozentual fast gleichmäßigen Fluorescein Na- Ausscheidung eine der Arbeitshypothese entsprechend höhere Farbstoffausscheidung als Pankreaserkrankte nach oraler Estergabe sowohl im 10-Stunden- als auch im 24-Stunden-Harn (die sehr hohe Ausscheidung unveresterten Fluoresceins in der Gruppe mit Pankreas-Ca ist durch einen überaus hohen Wert bei der immer noch verhältnismäßig kleinen Anzahl untersuchter Patienten bedingt).

Entsprechend ist auch im Vergleich mit dem individuellen Sollwert die relative Esterspaltung bei Gesunden erheblich höher.

Eine signifikante Abnahme der Esterspaltung ist in allen - insbesondere bei den schweren Pankreasschäden als Defektsymptom festzustellen.

Bemerkenswert ist die geringe relative Fluoresceinausscheidung bei den gesicherten Fällen mit Pankreascarcinomen.

1969 vermuteten KAFFARNIK und MEYER-BERTENRATH (3), daß die im Sammelurin gemessene Fluoresceinmenge eine quantitativ abstufbare Aussage über die exokrine Pankreasfunktion erlauben könnte.

Letzteres wird in den Resultaten der relativen Esterspaltung erhärtet. Entsprechend der Schwere der Destruktion, wie sie der klinischen Beobachtung am Patienten entspricht, scheinen die Aktivitäten der Esterasen zurückzugehen.

Bei der in Gruppe 3 zusammengefaßten Patienten mit gesicherten Pankreasinsuffizienzen ergeben sich relativ starke Abweichungen zwischen den 10- und 24-Stunden-Werten. Sie erklären sich dadurch, daß wir die 24-Stunden-Sammlung in 7 Fällen durchführen konnten, von denen einer als offensichtlicher "Ausreißer" den Mittelwert stark beeinflußte. Er sollte daher in Anbetracht der geringen Fallzahl als nicht repräsentativ angesehen werden.

Die an einer höheren Fallzahl ermittelten 24-Stunden-Werte bei den als Gruppe 4 bezeichneten möglichen Pankreasinsuffizienzen führen erwartungsgemäß nur zu geringen Unterschieden zwischen den im 10-Stunden "Kurztest" und den im "Langtest" gemessenen Farbausscheidungen. Da sich diese von den Ergebnissen bei gesicherten Pankreasinsuffizienzen (Gruppen 2 und 3) statistisch nicht unterscheiden, darf man davon ausgehen, daß sich bei den Patienten der Gruppe um Pankreasinsuffizienzen handelt.

Die Korrelation zwischen den 0 - 10 und 0 - 24-Stunden-

Werten ist sehr gut. Zwischen den 0 - 10 und 11-24-Stunden-Werten der Ausscheidung bestehen keine Korrelationen. Der Hauptteil des Fluoresceins wird in den ersten 10 Stunden ausgeschieden. Aus dem Vergleich der jeweiligen beiden Korrelationskoeffizienten muß geschlossen werden, daß der Aussagekraft des"Fluoresceintests" die 0-10-Stunden-Ausscheidung zugrunde liegt.

Resorptionsstörungen (Malabsorption, Diarrhoen) spielen wegen des Kontrollversuchs mit unverestertem Fluorescein grundsätzlich keine oder eine zu vernachlässigende Rolle. Es muß allerdings die Voraussetzung erfüllt sein, daß an beiden Versuchstagen weitgehend identische Bedingungen vorgelegen haben. Dieser Gesichtspunkt sollte bei der Beurteilung von Testergebnissen berücksichtigt werden, die zur Differentialdiagnose zwischen Malabsorption und Maldigestion erstellt wurden.

Aus den bisher gewonnenen Erkenntnissen schließen MEYER-BERTENRATH und KAFFARNIK (11), daß sich die Grenze zwischen normaler und gestörter Pankreasfunktion bei 30 % Fluoresceinausscheidung ziehen läßt, wobei der Sollwert gleich 100 % gesetzt wurde. Bei einer Ausscheidung unter 20 % des Sollwertes darf das Testresultat als pathologisch angesehen werden, während sich bei Werten im Übergangsbereich (20 - 30 %) eine Wiederholung des Tests empfiehlt. Dabei ist zu beachten, daß das Urinvolumen von 500 ml durch reichliches Trinken 3 Stunden nach Testbeginn nicht zu unterschreiten ist.

Der orale Pankreasfunktionstest kann bewährte Untersuchungsmethoden, wie den Pankreozymin-Sekretin-Test nicht ersetzen. Er bietet sich vielmehr als eine den aufwendigen Verfahren vorzuschaltende Screening-Methode an, die in den unzähligen Fällen der klinischen Verdachtsdiagnose "Pankreopathie", die allein aus technischen und personellen Gründen nicht anspruchsvollen

Untersuchungen zugeführt werden können, indiziert ist.

Die Problemstellung dieser Arbeit sehe ich darin, anhand eines statistisch ausreichend großen Krankenguts zur Fragestellung der Effektivität der Fluoresceinprobe Stellung zu nehmen.

Die vorliegenden Resultate zeigen, daß die Proben über ein Screening hinaus zu abgestuft differential-diagnostischen Erkenntnissen führen könnten.

	Fluoresceinausscheidung in % der verabfolgten Dosis unveresterten Fluoresceins		Fluoresceinausscheidung in % der verabfolgten Dosis nach Gabe von Fluoresceindilaurat		Relative Fluoresceinausscheidung nach Gabe von Fluoresceindilaurat in % der Resorption des Fluoresceins	
	10 Stunden	24 Stunden	10 Stunden	24 Stunden	10 Stunden	24 Stunden
Gruppe 1 Pankreas-Gesunde	30,8 ± 15,2 n = 210	30,7 ± 14,8 n = 57	18,2 ± 9,7 n = 197	20,7 ± 9,9 n = 61	66,6 ± 30,4 n = 195	71,4 ± 33,1 n = 57
Gruppe 2 Pankreas-Ca	57,2 ± 30,3 n = 6		5,1 ± 4,7 n = 6		9,8 ± 7,9 n = 6	
Gruppe 3 chronische Pankreopathie	36,0 ± 17,5 n = 24	47,9 ± 30,3 n = 7	4,4 ± 3,2 n = 23	7,5 ± 5,0 n = 8	13,5 ± 10,3 n = 23	21,2 ± 20,0 n = 7
Gruppe 4 mögliche Pankreopathie	35,5 ± 17,6 n = 54	37,2 ± 15,5 n = 18	5,1 ± 4,2 n = 49	7,7 ± 5,3 n = 17	16,3 ± 9,4 n = 49	19,9 ± 9,0 n = 17

Tabelle 1

Gliederung des Krankengutes und des Kontrollkollektivs (Gesunde)

Abb. 1

Testprinzip

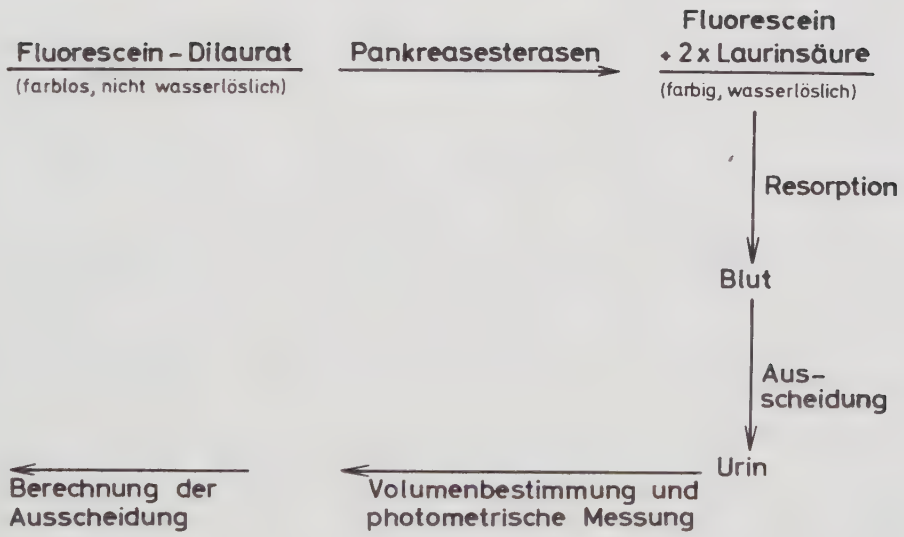


Abb. 2

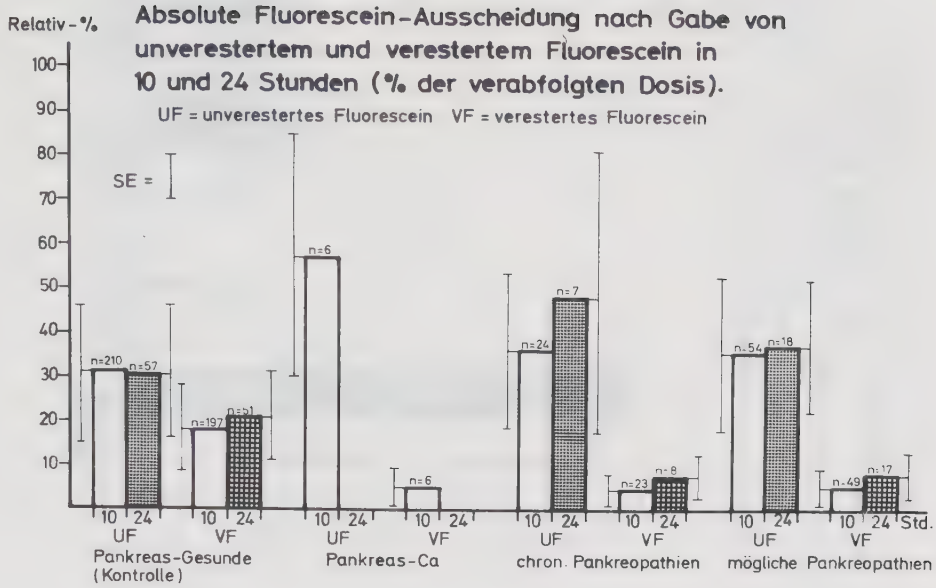

Relativ-%
Absolute Fluorescein-Ausscheidung nach Gabe von unverestertem und verestertem Fluorescein in 10 und 24 Stunden (% der verabfolgten Dosis).
UF = unverestertes Fluorescein VF = verestertes Fluorescein
SE =
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
n=210
n=57
n=197
n=61
n=6
n=6
n=24
n=7
n=23
n=8
n=54
n=18
n=49
n=17
10 24 UF
10 24 VF
Pankreas-Gesunde (Kontrolle)
Pankreas-Ca
chron. Pankreopathien
mögliche Pankreopathien
Std.

Abb. 3

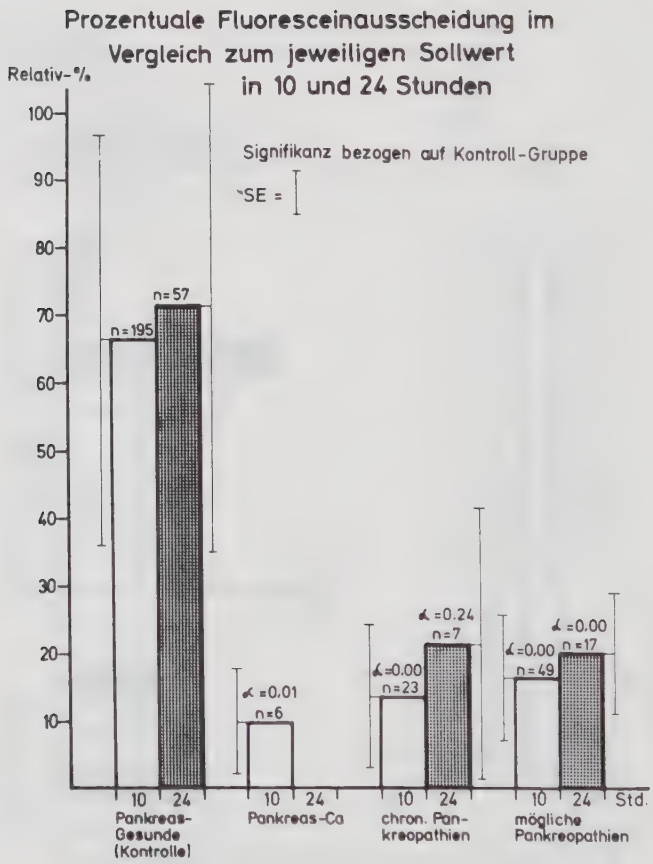

Prozentuale Fluoresceinausscheidung im
Vergleich zum jeweiligen Sollwert
in 10 und 24 Stunden
Relativ-%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Signifikanz bezogen auf Kontroll-Gruppe
SE =
n=195
n=57
α =0.01
n=6
α =0.00
n=23
α =0.24
n=7
α =0.00
n=49
α =0.00
n=17
10
24
Std.
Pankreas-Gesunde (Kontrolle)
Pankreas-Ca
chron. Pankreopathien
mögliche Pankreopathien

Abb. 4

Vergleich der absoluten Fluorescein-Ausscheidung zwischen 0-10 (x) und 0-24 (y) Stunden nach Gabe von Fluorescein-Na.

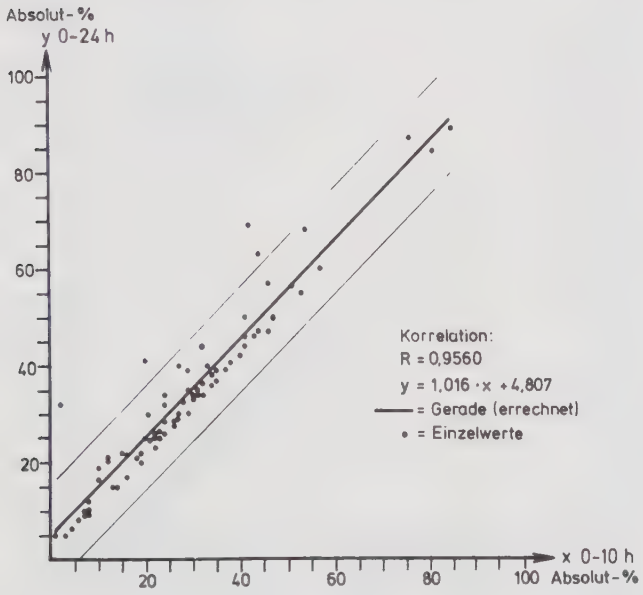


Abb. 5

Vergleich der absoluten Fluorescein-Ausscheidung zwischen 0-10 (x) und 0-24 (y) Stunden nach Gabe von Fluorescein-Dilaurat.

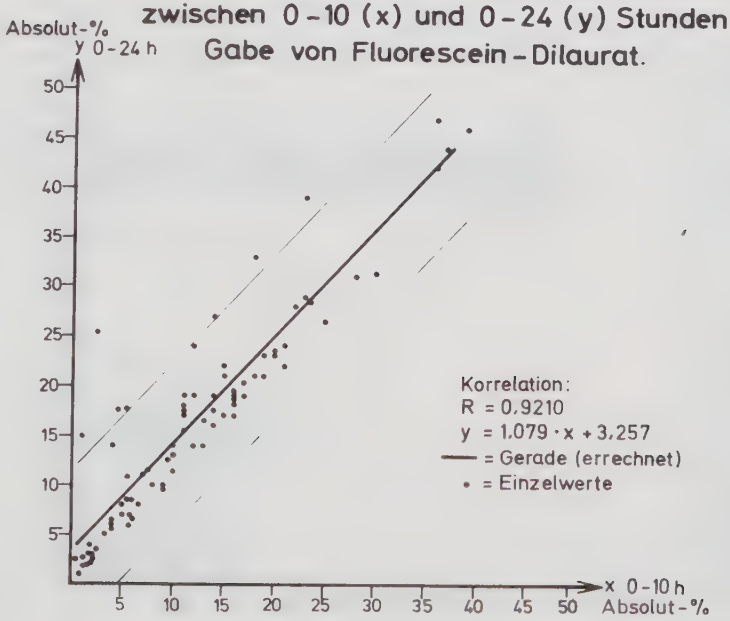


Abb. 6

Vergleich der relativen Fluorescein-Ausscheidung zwischen 0-10 (x) und 0-24 (y) Stunden

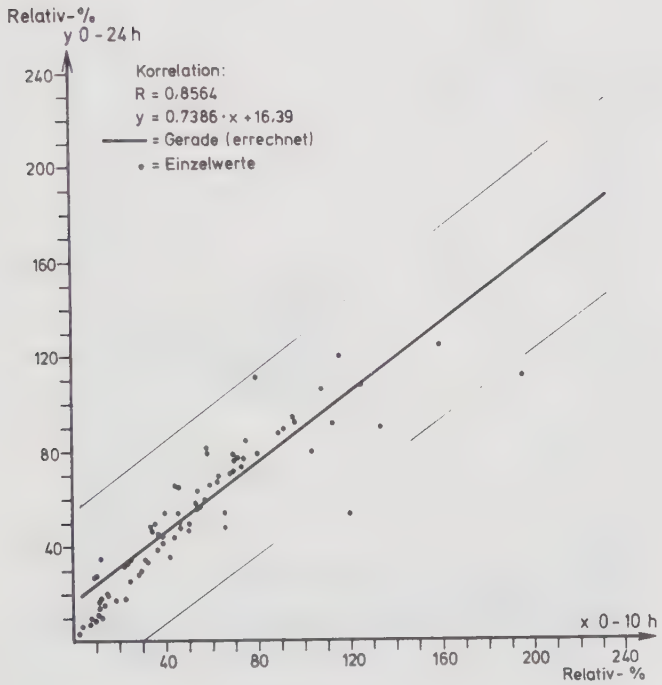


Abb. 7

Vergleich der absoluten Fluorescein-Ausscheidung zwischen 0 - 10 (x) und 11 - 24 (y) Stunden nach Gabe von Fluorescein-Na.

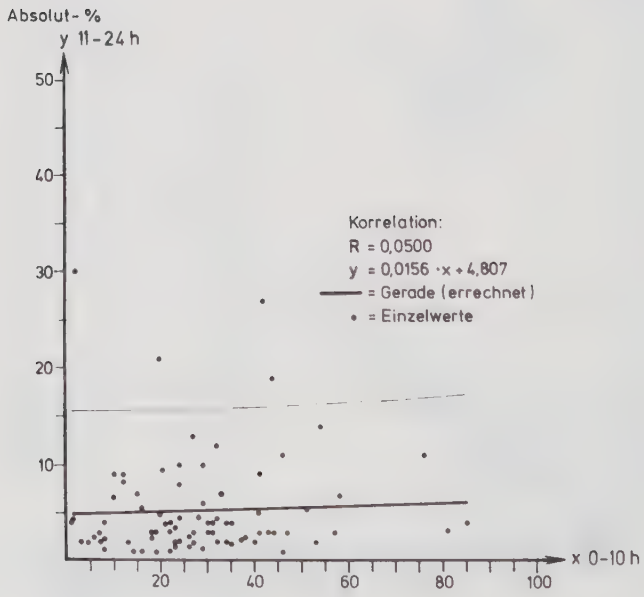
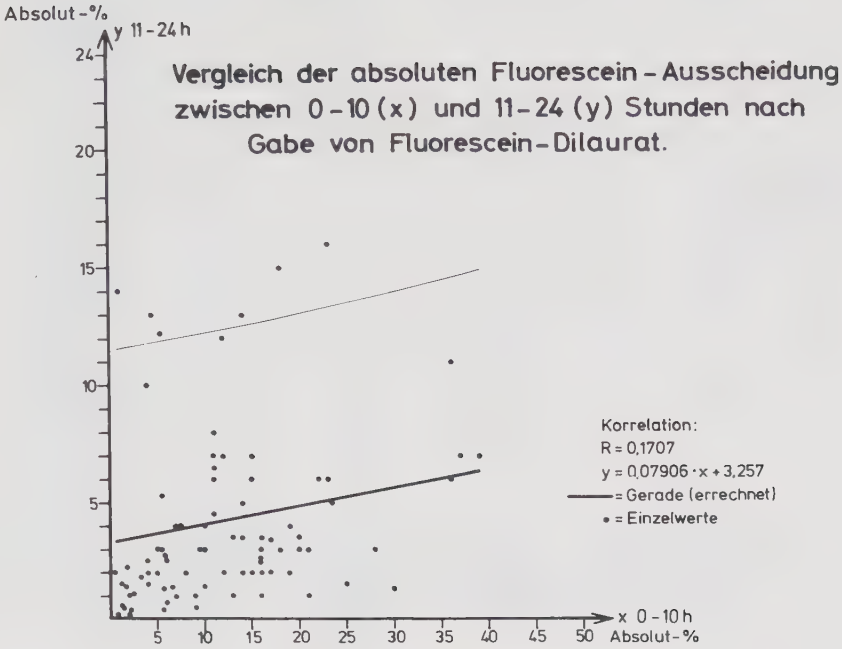
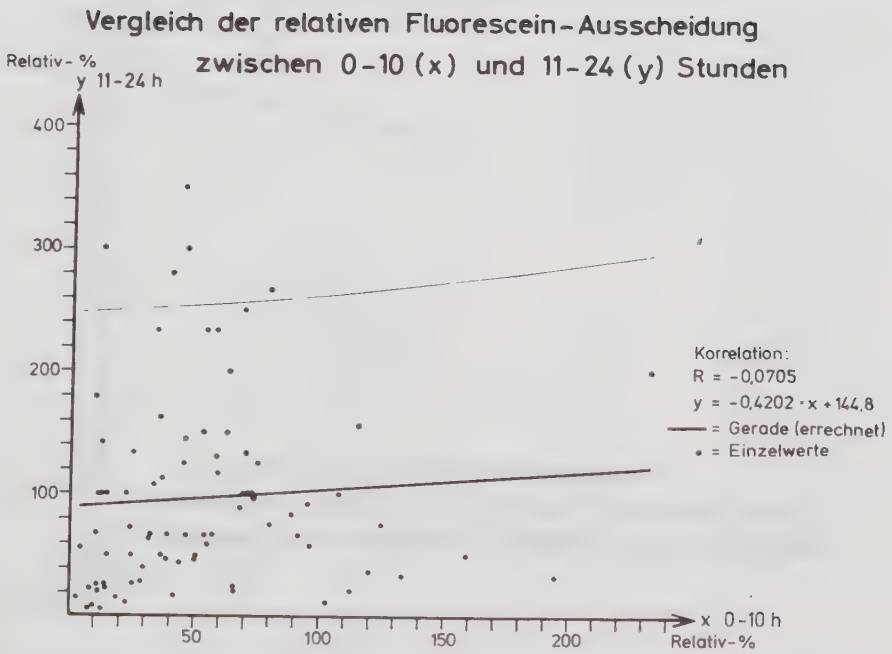


Abb. 8



Vergleich der absoluten Fluorescein-Ausscheidung zwischen 0-10 (x) und 11-24 (y) Stunden nach Gabe von Fluorescein-Dilaurat.

Abb. 9


Vergleich der relativen Fluorescein-Ausscheidung
zwischen 0-10 (x) und 11-24 (y) Stunden
Relativ-%
y 11-24 h
400
300
200
100
50
100
150
200
x 0-10 h
Relativ-%
Korrelation:
R = -0,0705
y = -0,4202 · x + 144,8
= Gerade (errechnet)
• = Einzelwerte

Zusammenfassung

Aufgrund der Erfahrung, daß die Fluoresceinkomponente des farblosen Fluoresceindilaurats nach hydrolytischer Spaltung im Intestinaltrakt durch ein Probefruhstück resorbierbar und nierengangig ist, wurde ein Pankreastest entwickelt.

Der Metabolismus des Organes und die Ausschüttung von lipolytischen Aryl-Esterasen bewirken je nach Zustand eine unterschiedliche Leistungsfahigkeit.

Anhand einer Sammelstatistik von 84 Pankreaserkrankten, vordiagnostiziert und unterteilt in:

1. Pankreas-Ca
2. chronische Pankreopathien
3. wahrscheinliche Pankreopathien

wurden abgestufte Erkenntnisse über graduelle pathologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse gewonnen, die das Postulat eines gut durchführbaren, praxisbezogenen Pankreasfunktionstests erfüllen.

Dabei zeigen die erkrankten Patienten gegenüber einem Kontrollkollektiv (210 Probanden) einen signifikanten Rückgang der Esterasenaktivitaten.

Während gesunde Probanden im 10-Stunden-Urin 30,8 % reines unverestertes Fluorescein als individuellen Sollwert ausscheiden, was bei einer C_{12}-Fluoresceinester-Spaltung zu einer Farbstoffausscheidung von 18,2 %, somit einer hohen relativen Esterspaltung von 66,6 % führt, sind die Esterasenaktivitäten bei pankreaserkrankten Patienten erheblich gemindert.

Bei chronischen Pankreopathien sanken die Ergebnisse der relativen Esterspaltung nach 10 Stunden auf 13,5 %,

bei möglichen oder wahrscheinlichen Pankreopathien auf 16,3 %.

Schließlich zeigte das Pankreas-Ca nach C_{12}-Estergabe eine relative Fluoresceinausscheidung von 9,8 %. Beim Vergleich zwischen 0 - 10-, 11 - 24- und 0 - 24-stündiger Fluoresceinausscheidung nach Esterspaltung ergibt sich, daß der größte Anteil des Fluoresceins in den ersten 10 Stunden ausgeschieden wird.

LITERATUR

1. Heckmann, G. : Über Esterasen des Pankreas mit hydrolytischer Aktivität gegenüber Fluoresceinestern. Inaugural-Dissertation, Marburg 1973

2. Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G. : Ein neuer Pankreaslipasetest und seine klinische Anwendung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74, 237 (1968)

3. Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G. : Zur Methodik und klinischen Bedeutung eines neuen Pankreaslipase-Tests mit Fluoresceindilaurinsäureester. Klin.Wschr. 47, 221 (1969)

4. Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G. : Bestimmung von Esteraseaktivitäten mit dem neuen Substrat Fluoresceindilaurinsäureester. Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 20, 754 (1970)

5. Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G. : Zur Pankreasspezifität des Funktionstests mit Fluorescein-Di- bzw. Mono-Laurat. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 77, 524 (1971)

6. Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G., Goebell, H. : Erfahrungen mit einem neuen Pankreasfunktionstest (Fluoresceintest). Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75, 635 (1969)

7. Meyer-Bertenrath, J.G. : Synthese und Eigenschaften von Di-Fettsäure-Estern des Fluoresceins. Hoppe Seyler's Z. physiol.Chem. 349, 728 (1968)

8. Meyer-Bertenrath, J.G., Heckmann, G., Kaffarnik, H. : Über Esterasen des Pankreas mit hydrolytischer Aktivität gegenüber Fluoresceinestern. Herbsttagung der Dtsch.Ges. Biolog.Chemie, Bad Neuenahr 1970 Referat in: Deutschen Gesellschaft für biologische Chemie, Bad Neuenahr, 1970 Referat in: Hoppe Seyler's Z. physiol.Chemie 351, 1316 (1970)

9. Meyer-Bertenrath, J.G. : In vitro-Untersuchungen neuer
Kaffarnik, H. Substrate zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74, 236 (1968)

10. Meyer-Bertenrath, J.G. : Über Eigenschaften neuer Substrate
Kaffarnik, H. zur Bestimmung von Pankreasenzymen. Z.klin.Chemie u.klin.Biochem. 6, 484 (1968)

11. Meyer-Bertenrath, J.G. : Unveröffentlichte Ergebnisse.
Kaffarnik, H.

12. Meyer-Bertenrath, J.G., : Untersuchungen zur Substitutions-
Kaffarnik, H., therapie bei Pankreasinsuffizienz.
Hausmann, L. Therapiewoche 23, 956 (1973)

13. Scholz, H. : Die Pankreatitis. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1972

14. Willig, F., : Eine Methode zur Bestimmung
Körber, W. von Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl mit Aminosäure-p-nitroaniliden. Gastroenterologie V , 33 (1967)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. Klaus danke ich für die Möglichkeit, an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg arbeiten zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. H. Kaffarnik danke ich für die Überlassung des Themas und die Freundlichkeit, mich bei der Durchführung meiner Arbeit zu unterstützen.

Lebenslauf

Am 12. 8. 1914 wurde ich - Paul Klimkeit - als Sohn des Mittelschullehrers Paul Klimkeit und seiner Ehefrau Martha geb. Eichler in Kahlau Krs. Mohrungen geboren.

Nach beendeter Schulzeit am Luisen-Gymnasium zu Memel machte ich dort im April 1934 mein Abitur und begann zum Sommersemester 1934 das Medizinstudium an der Universitat Marburg. Hier legte ich 1935 das erste und im April 1937 das zweite medizinische Vorexamen ab.
Klinisches Studium in Wien und München, wo ich am 10. Okt. 1939 die Bestallung als Arzt erhielt.

Seit Ende 1939 bis Mai 1947 Truppenarzt, zwei Jahre Kriegsgefangenschaft.

Verheiratet bin ich seit 1943 mit Frau Hildegard K. geb. Ipach. Wir haben zwei Kinder.

Ab 1947 im Juli war ich Stationsarzt an einer Lungenheilstätte, Gastarzt an der Frauenklinik in Gießen und machte Vertretungen praktischer Arzte.

Eigene Praxis in Rauisch-Holzhausen Krs. Marburg als Arzt für Allgemeinmedizin seit Mai 1955.

Meine akademischen Lehrer
an den Universitäten Marburg, Wien und München
waren die Herren Professoren

Alverdes
Borst
Bumke
Chiari
Clausen
Dabelow
Dittler
Eimer
Eisenreich
Jagic
Jäger
Kahr
Magnus
Meerwein
Nauck
von Pfaundler
Pötzel
Ranzi
Schittenhelm
von Seemen
Stepp